

BEST AVAILABLE COPY

S2 2 PN=HU 204993

DIALOG(R) File 345:Inpadoc/Fam.& Legal Stat
(c) 2004 EPO. All rts. reserv.

17694995

Basic Patent (No,Kind,Date): NO 9001691 A0 19900417 <No. of Patents: 030>

**FREMGANGSMAATE TIL FREMSTILLING AV FRYSETOERKET PREPARAT INNEHOLDENDE ET
MEDIKAMENT.** (Norwegian)

Patent Assignee: SANKYO CO (JP)

Author (Inventor): SHIOKARI TAKASHI; HASHI KUNIO; KUSAI AKIRA

IPC: *A61K;

Language of Document: Norwegian

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applic No	Kind	Date
AT 210427	E	20011215	EP 90304230	A	19900418
AU 9053289	A1	19901025	AU 9053289	A	19900417
AU 624494	B2	19920611	AU 9053289	A	19900417
CA 2014714	AA	19901018	CA 2014714	A	19900417
CA 2014714	C	20000718	CA 2014714	A	19900417
DE 69033874	C0	20020124	DE 69033874	A	19900418
DE 69033874	T2	20020829	DE 69033874	A	19900418
DK 394050	T3	20020211	DK 9090304230	A	19900418
EP 394050	A2	19901024	EP 90304230	A	19900418
EP 394050	A3	19920610	EP 90304230	A	19900418
EP 394050	B1	20011212	EP 90304230	A	19900418
ES 2165839	T3	20020401	ES 90304230	EP	19900418
FI 9001947	A0	19900418	FI 901947	A	19900418
FI 104360	B1	20000114	FI 901947	A	19900418
HK 1010685	A1	20020705	HK 98111517	A	19981023
HU 9002472	A0	19900828	HU 902472	A	19900418
HU T54885	A2	19910429	HU 902472	A	19900418
HU 204993	B	19920330	HU 902472	A	19900418
JP 3047115	A2	19910228	JP 90100132	A	19900416
JP 95116022	B4	19951213	JP 90100132	A	19900416
KR 9507908	B1	19950721	KR 905437	A	19900418
NO 9001691	A	19901019	NO 901691	A	19900417
NO 9001691	A0	19900417	NO 901691	A	19900417 (BASIC)
NO 180801	B	19970324	NO 901691	A	19900417
NO 180801	C	19970702	NO 901691	A	19900417
NZ 233344	A	19910528	NZ 233344	A	19900418
PH 27522	A	19930818	PH 40390	A	19900418
US 5044091	A	19910903	US 509967	A	19900416
US 5044091	B1	19971230	US 509967	A	19900416
ZA 9002909	A	19911224	ZA 902909	A	19900418

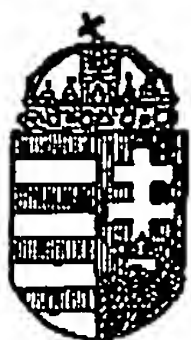
Priority Data (No,Kind,Date):

JP 8998561 A 19890418
JP 89U98561 U 19890418
JP 8998561 A1 19890418
JP 90100132 A 19900416
US 509967 A 19900416

PO400217

(19) Országkód:

HU



MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG
ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

204 993 B

(21) A bejelentés száma: 2472/90

(22) A bejelentés napja: 1990. 04. 18.

(30) Elsőbbségi adatok:
098 561/891989. 04. 18. JP(51) Int. CL⁵

A 61 K 9/14

F 26 B 5/06

(40) A közzététel napja: 1991. 04. 29.

(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 1992. 03. 30. SZKV 92/03

(72) Feltalálók:

Ueda, Seigo, Tokió (JP)
Shiokari, Takashi, Tokió (JP)
Hashi, Kunio, Tokió (JP)
Kusai, Akira, Tokió (JP)

(73) Szabadalmaz:

Sankyo Co. Ltd., Tokió (JP)

(54) Eljárás fagyasztva-szártott gyógyszerkészítmények előállítására

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás fagyasztva-szártott készítmények előállítására.

A találmány értelmében úgy járnak el, hogy egy első vizes folyadékot -10°C és -50°C közötti hőmérsékleten megfagyasztanak, a megfagyott első folyadékhoz annak megolvasztása nélkül egy második vizes folyadékot adnak és az utóbbit -10°C és -50°C között megfagyasztják, a megfagyott első és második folyadékhoz azok megolvasztása nélkül adott esetben egy harmadik vizes folyadékot adnak és az utóbbit

megfagyasztják, majd a megfagyott első, második és harmadik folyadékokat adott esetben együtt fagyasztva-szártásnak vetik alá, mimellett az első, második és harmadik folyadékok közül legalább az egyik gyógyhatású anyagot vagy készítményt tartalmaz oldva vagy szuszpendálva. A többi folyadék vagy folyadékok összetételüket illetően állhatnak magából a tiszta oldószerből (általában vízből) vagy egy vagy több további anyagot tartalmazhatnak.

1

HU 204 993 B

2

A találmány tárgya eljárás fagyasztva-szártott gyógyszerkészítmények előállítására. Közelebbről a találmány olyan új eljárásra vonatkozik, amellyel egy vagy több hatóanyagot tartalmazó, fagyasztva-szártott (vagy „liofilizált”) készítmény állítható elő. A találmány szerinti eljárás lehetővé teszi a fagyasztva-szártási módszer alkalmazását még olyan esetekben is, amelyeknél napjainkig a fagyasztva-szártás nem volt alkalmazható, így például olyan gyógyhatású anyagok esetében, amelyeket fagyasztva-szártani rendkívül nehéz volt egyetlen oldat formájában, vagy amelyek stabilitása csökkent abban az esetben, ha egyetlen oldatban kétféle vagy több komponens került összekeverésre.

Szártott gyógyszerkészítmények előállítása fagyasztva-szártás útján nagymértékben elterjedt számos gyógyszerkészítmény esetében, és kiterjedt kutatómunka folyt annak érdekében, hogy az ezzel a módszerrel együttjáró különböző problémákat megoldják. A gyógyszeriparban alkalmazható fagyasztva-szártási módszerekről általános áttekintést ad Williams, N. A. és Polli, G. P. „The Lyophilization of Pharmaceuticals: A Literature Review” című cikke, amely megjelent a J. Parenteral Science and Technology, 38, 48-55 (1976) szakirodalmi helyen. Gyógyhatású anyagok fagyasztva-szártására alkalmas módszereket vagy eljárásokat ismertetnek továbbá a 68 412/1986 számú japán közrebocsátási iratban, a 211 257 számú európai közrebocsátási iratban, valamint a J. Parenteral Science and Technology, 42, 47-52 (1988) szakirodalmi helyen.

Ami a lényegét illeti, a fagyasztva-szártás legalább az alábbi két lépésből áll:

1. A fagyasztva-szártandó anyag – csaknem mindig vizes – oldatának vagy szuszpenziójának fagyasztása; és

2. Az így megfagyott anyag hőmérsékletének emelése olyan mértékben, hogy a megfagyott oldószer (csaknem mindig jég) szublimáljon megolvadás nélkül.

A fagyasztva-szártott készítmények gyakran kétféle vagy több hatóanyag keverékei és más egyéb komponenseket, így például hordozóanyagokat, stabilizálószereket vagy a tonicitás beállítására alkalmas szereket tartalmaznak a hatóanyagokon túlmenően. A fagyasztás során azonban a rendszer eutektikus hőmérséklete az adalékanyagok jellegétől függően megváltozik, közelebbről egy szerves anyag adagolása gyakran lényegesen csökkenti az eutektikus pontot. Ilyen vonatkozásban utalunk az Arimoto és munkatársai által a „Journal of The Research Society of Freezing and Drying”, 22, 48-55 (1976) szakirodalmi helyen ismertetettre. Ugyanezen a szerzők ugyanezen a szakirodalmi helyen utalnak arra, hogy ha egy hatóanyag vizes oldatának alacsony az eutektikus pontja, ez a pont tovább csökkenhet egyes esetekben adalékanyagok adagolásakor.

Általában egy fagyasztva-szártott készítményt úgy lehet előállítani, hogy egy megfagyott készítményt az eutektikus pontjánál nem magasabb termelési hőmérsékleten fagyasztva-szártanak, amikor jó megjelenésű fagyasztva-szártott terméket kapnak (lásd Williams, N. A. és munkatársai korábban említett cikkét).

Azonban a fagyasztva-szártott termék megjelenése kevésbé jó, sőt akár szirupos is lehet, ha a fagyasztva-szártást az eutektikus pontnál magasabb hőmérsékleten hajtják végre, ami viszont lényegesen rontja az adott termék értékesíthetőségét. Ilyen vonatkozásban utalunk Koju Ito és munkatársai által a Farumashia, 5, 99 (1969) szakirodalmi helyen közöltetkre. A fagyasztva-szártási sebesség növelése céljából azonban a gyakorlatban célszerű, hogy ha a szártási hőmérsékletet (és ezáltal a termelési hőmérsékletet) a lehető legmagasabbra választják meg. Ha azonban a megszártandó oldat többféle oldott komponenset tartalmaz (és ez csökkenti az eutektikus pontot), nem könnyű a szártási hőmérsékletet komolyabban megnövelni. Így tehát egy alacsony eutektikus pontú hatóanyag fagyasztva-szártását alacsony hőmérsékleten kell végezni, ami viszont azt jelenti, hogy az elsődleges szártási folyamatot hosszú időn át kell végezni, ami viszont hátrányosan befolyásolja a fagyasztva-szártási eljárás gazdaságosságát.

A fagyasztva-szártás sebességének növelésére számos különböző megoldást javasoltak. Így például a szártási sebesség jelentősen növelhető azáltal, hogy a fagyasztott jégkristályok méretét növelik fagyasztás során bizonyos specifikus hőkezelést hajtának végre (lásd például: 68 412/1986 számú japán közrebocsátási irat és J. Parenteral Science and Technology, 42, 47-52 [1988]). A fagyasztva-szártás sebességének megnövelésére egy másik út az, hogy a nedvesség elpárologtatására rendelkezésre álló fajlagos felületet növelik. Egy gyógyhatású anyag esetében, amelynél a fagyasztva-szártást rendszerint abban a fiolában hajtják végre, amelyben a gyógyhatású anyagot el kívánják adni (megnövelt sterilizációs céljából), ez azáltal érhető el, hogy a fagyasztást a fiola falának felületén végzik, éspedig úgy, hogy a fagyasztva-szártandó folyadékot tartalmazó fiolát horizontálisan tartják a fajlagos felület növelése céljából, vagy pedig számos ismert módszer valamelyikét alkalmazzzák, így például egy automatikus héjszártó modellt (Virtis) alkalmaznak; a fiola felfelületén hajtják végre a fagyasztást úgy, hogy a fiolát közben nagy sebességű forgásnak teszik ki, azaz például egy centrifugális fagyasztva-szártó berendezést alkalmaznak (például az Edwards cég által gyártott EF6 berendezést); vagy pedig fagyasztást és szártást végeznek szemcsék előállítására céljából úgy, hogy a fagyasztva-szártandó vizes oldatot cseppenként hozzáadják egy nagyon hideg fagyasztó folyadékhoz (például egy fluor-szénhidrogénhez) vagy cseppfolyós nitrogénhez, miként ezt például a 29 513/1987 számú japán közrebocsátási iratban ismertetik.

Bár az ismertetett módszerekkel elérhető alacsony hőmérsékletű szártás, a szártott termékek külső megjelenése gyakran egyáltalán nem jó vagy részben sziruposzerű szártott terméket lehet előállítani. A „szirupszerű” kifejezéssel illetett termék alatt olyan terméket értünk, amelyben kis mennyiségű víz marad vissza, így annak legalábbis egy része emlékeztet egy szirupra vagy egy gyantára.

A fagyasztva-szártással gyakran együttjáró másik probléma az, hogy bizonyos hatóanyagok nem stabilak

1

HU 204 993 B

2

abban a pH-tartományban, amelyben beadhatók az élő szervezetbe, ugyanakkor stabilak savas vagy lúgos oldatokban. Ezeket a hatóanyagokat savas vagy lúgos állapotban kell gyógyászati készítményekké alakítani, és azután semlegessé kell tenni a beadás pillanatában. E célból a végső felhasználónak olyan készítményeket bocsátanak rendelkezésre, amely az élő szervezetbe való beadás céljának megfelelő pH-értéket biztosító mennyiségben lúgot vagy bázist tartalmazó vizes oldattal együtt tartalmazza azt a fagyasztva-szártított készítményt, amely feloldva olyan pH-értéket biztosít, mely kívül van azon a tartományon, amelyben élő szervezetbe biztonságosan, illetve kellemetlen mellékhatástól mentesen be lehetne adagolni. Az ilyen kombinált készítményekre példaképpen megemlíthetjük a következőket: S-adenozil-L-metionin-szulfát-tozilátot tartalmazó készítménnyel kombinációban nátrium-monohidrogén-foszfát-oldatot is tartalmazó készítmény (lásd a későbbiekben a 2. példát) és fagyasztva-szártított terméként carboquone vegülettel együtt nátrium-monohidrogén-foszfát-oldatot tartalmazó készítmény. Egy ilyen kiegészítő savat vagy lúgot tartalmazó oldat előállításában azonban hátrányos módon növeli a termelési költségeket, és a teljes készítmény térfogatának növelése megnöveli a szükséges tárolási teret, ami hátrányos mind a gyógyszerforgalmazóknak, mind a gyógyszerfelhasználóknak. A technika állásából e hátrány megoldására egyetlen ismert módszer abban állt, hogy a fagyasztva-szártítási módszert elhagyták, és a hatóanyagot, illetve a neutralizáló szert porok formájában kis adagokban külön-külön fiolákban vagy más tároló edényekben helyezték el. Az ilyen por alakú, osztott készítményeknek számos hátránya van a fagyasztva-szártított készítményekkel összehasonlítva. Így például (1) nehéz kis mennyiségeket pontosan és reprodukálható módon kímélni; (2) szennyeződés következhet be; (3) a stabilitás csökkenhet a különböző komponensek közötti érintkezési felület növekedésével, minthogy ezek por alakú állapotban kerülnek összekeverésre; és (4) rendkívül nehéz erősen higroszkópos porokat adagolni. A fentiekben elmondottakból látható, hogy a fagyasztva-szártított készítmények szártítási idejét célszerű csökkenteni a termelési költségek csökkentése, kiváló minőségű termékek előállítása és a fagyasztva-szártított termék megjelenésének megjavítása céljából.

Ugyanakkor azon hatóanyagok esetében, amelyek instabillá válnak a készítmény egy vagy több más komponensével bekövetkező kölcsönhatás következtében, a jelenleg alkalmazható módszer megosztott készítmények előállítása, azonban a por alakú megosztott készítmények korábban taglalt problémáira tekintettel a fagyasztva-szártított készítmények előnyösebbek lennének. Különösen megoldandók a fentiekben felvetett problémák olyan gyógyászati készítmények tömeges termelése esetén, amelyeknél steril körülményekre van szükség.

Felismertük, hogy új és javított fagyasztva-szártítási eljárásokhoz jutunk, ha a fagyasztva-szártítást a következőkben ismertetett módon hajjuk végre, mert így a technika állása szerint ismert módszerek összes hátránya megszűnik.

A találmány értelmében tehát úgy járunk el, hogy először egy első folyadékot megfagyasztunk, ehhez a megfagyasztott első folyadékhoz egy második folyadékot adunk és azon megfagyasztjuk, majd a megfagyasztott első és második folyadékot együtt vezük fagyasztva-szártításnak alá, melynek során az első és második folyadékok közül legalább az egyik tartalmaz gyógyhatású anyagot vagy készítményt benne oldva vagy szuszpendálva.

A találmány szerinti eljárás megvalósítása során felhasználható gyógyhatású vegyület vagy készítmény jellegét illetően nincs semmiféle megkötés, így a találmány szerinti eljárás elvileg felhasználható bármely terápiásan alkalmazható vagy más módon fiziológiailag aktív vegyület esetében, beleértve a legkülönbözőbb gyógyászati hatóanyagokat (így például antibiotikumokat, fájdalomcsillapítókat, gyulladásgátlókat, rákellenes hatóanyagokat és sokféle egyéb hatóanyagot) vagy a vitaminokat. Ezeket csupán példaképpen említettük, és így a találmány szerinti eljárás megvalósítható bármely más gyógyhatású anyaggal és készítménnyel.

Felismertük tehát, hogy az egyes fagyasztva-szártítási oldat-rendszerek fagyasztva-szártítási sebessége lényegesen megnövelhető azáltal, hogy az oldott komponenseket több önálló oldat formájában fagyasztjuk meg. Még közelebbről felismertük tehát, hogy ha megfagyott oldatok vagy különböző rétegekben más folyadékok pluralitását vezük alá fagyasztva-szártításnak, akkor a fagyasztva-szártítási hőmérséklet magasabbra állítható be, mint amikor az összes komponens egyetlen oldatban van, miáltal természetesen a szártítási sebesség növelhető. Különböző komponensek keverékeinek alkalmazása esetén további előnyként jelentkeznek, hogy ezek feldolgozhatók fagyasztva-szártított készítményekké úgy, hogy egy vagy több komponens külön-külön fagyasztott rétegbe juttatunk, miáltal nincs szükség olyan készítmények előállítására, amelyekben ezek a komponensek egymástól szeparálva vannak. Ráadásul a találmány szerinti eljárással lehetővé válik a hagyományos eljárásokkal előállítható gyógyászati készítményeknél stabilabb gyógyászati készítmények előállítása: ha ugyanis egy hatóanyag stabilitása 90%-os vagy kisebb 40 °C-on 6 hónapon át, akkor a legtöbb esetben egy ilyen vegyület a gyakorlati nem alkalmazható. A találmány szerinti eljárással azonban az általunk vizsgált esetekben lehetővé válik olyan hatóanyagok kombinációinak megnövelt stabilitást biztosítani, amelyek egyébként az említett stabilitási feltételt nem elégtük ki, vagyis az ilyen hatóanyagokkal is a gyakorlati felhasználás céljának megfelelő stabilitás érhető el.

A találmány szerinti eljárás gyakorlati végrehajtása során különböző folyadékokból legfeljebb három fagyasztott réteget alkalmazunk. Így például ha a termék két komponenset tartalmaz, akkor lehet két réteg (ebben az esetben mindegyik réteg egy-egy komponenset tartalmaz) vagy három réteg (ebben az esetben mindegyik komponens egy-egy különálló rétegben van és a harmadik réteg lehet például tisztá víz a fagyasztva-szártítási eljárás sebességének növelése céljából). Ha a termék három komponenset tartalmaz, akkor lehet keuo

1

HU 204 993 B

2

réteg (mind a három komponens az egyik rétegben és tiszta víz a másikban) vagy három réteg (mindegyik komponens egy-egy különálló rétegben vagy két komponens az egyik rétegben, a harmadik egy másikban és tiszta víz a harmadikban).

A találmány szerinti fagyasztva-szárítási eljárást rendszerint olyan tartályban hajtjuk végre, amely egyszerűség szempontjából rendszerint és előnyösen ugyanaz a tartály, melyben az anyagot forgalmazni kívánjuk, azaz például normál körülmények között egy fiola vagy hasonló gyógyászati tartály. Azonban a tartály jellegének a találmány szempontjából nincs jelentősége, és a tartályt megválaszthatjuk a hagyományos fagyasztva-szárítási eljárásoknál is figyelembe vett gyakorlati szempontok alapján.

A találmány szerinti eljárás egy előnyös megvalósítási módja értelmében a fagyasztást úgy hajtjuk végre, hogy a fagyasztva-szárításhoz felhasználni kívánt tartályba, így például fiolába megfelelő mennyiségben egy első folyadékot adagolunk és azt megfagyasztjuk bármely e célra alkalmas módszerrel, így például egy hűtőberendezésben vagy fagyasztva-szárító berendezésben vagy bemártva a tartályt egy hűtőközegbe, így például aceton és szárazjég keverékbe vagy folyékony nitrogénbe. Az első folyadék megfagyasztásánál alkalmazott hőmérsékletet úgy választjuk meg, hogy az első réteget alkotó megfagyott folyadék ne olvadjon meg és ne keveredjen a második folyadékkal, amikor az utóbbit adagoljuk. Általában előnyösen -10°C és -50°C közötti hőmérsékletet alkalmazunk, azonban alacsonyabb hőmérsékleteken is dolgozhatunk, ha az nem káros a hatóanyagra. A hőmérséklet különösen előnyösen -30°C és -50°C közötti, a leginkább előnyösen -40°C körüli.

A második réteg adagolása után ezt is megfagyasztjuk bármely ismert módszerrel, például az előzőekben az első réteg megfagyasztására ismertetett módszerek bármelyikével vagy bármely más, szokásos fagyasztva-szárítási technológiáknál alkalmazott módszerrel.

Ha három fagyasztott réteget kívánunk kialakítani, akkor az ezután sorra kerülő folyadékot az előzőekben ismertetett módszerekhez hasonló módon adagoljuk és fagyasztjuk meg, mindig biztosítva azt, hogy az előzetesen megfagyasztott folyadék vagy folyadékok ne vagy nem jelentős mértékben olvadjanak meg.

Ha két rétegről van szó, akkor nincs szükség bármely fagyasztási módszer vagy hőmérséklet alkalmazására a második rétegnél, és egyszerűen lehetséges bármely olyan módszer és hőmérséklet alkalmazása, amelyeket hagyományosan hasznosítanak a fagyasztva-szárításnál. Ugyanez érvényes a rétegek közül az utolsóra, abban az esetben, ha három réteget alkalmazunk.

Ugyancsak nincs semmiféle megkötés mindegyik réteg esetében a felhasználandó és megfagyasztandó folyadék mennyiségére, ez a mennyiség nyilvánvaló módon függeni fog a felhasználni kívánt gyógyhatású anyag vagy más komponens mennyiségétől, illetve ezek koncentrációjától a megfelelő oldatokban. A gyakorlatban azonban a szárításhoz szükséges időre (amely a felhasználandó tartály, például fiola fenekének felületétől is függeni fog) tekintettel a fagyasztandó rétegek összvastagsá-

ga előnyösen 40 mm vagy kisebb. Így tehát minden egyes réteg maximális vastagságát előnyösen úgy választjuk meg, hogy az összvastagság ne haladja meg a 40 mm-t. A minimális vastagság másrészt függeni fog a felhasználandó anyag mennyiségétől, az utóbbi koncentrációjától az oldatban és azoktól a gyakorlati nehézségektől, amelyek kis folyadékmennyiségek pontos adagolásánál jelentkeznek. Általában előnyösnek tartjuk, ha mindegyik réteg minimális vastagsága 1 mm és előnyösen nem több, mint 2 mm.

Ha több mint egyféle folyadékot fagyasztunk meg laminált fagyasztott szerkezet kialakítása céljából, akkor nem lehet általános vezérelvet megadni arra a legjobb sorrendre, amelyben a folyadékokat adagolni célszerű. Ha a gyakorlatban megfigyeljük, hogy az adagolási sorrend egy konkrét esetben olyan tényezőkre hat, mint például a termék minősége vagy a szárítási sebesség, akkor kívánatos az adagolási sorrendet megváltoztatni, ez azonban az átlagos tudású szakember rutinmunkájának részét alkothatja.

Miután az összes szükséges folyadékot beadagoltuk, a megfagyasztott folyadékokat tartalmazó tartályt fagyasztva-szárító berendezésbe helyezzük. A fagyasztva-szárítás körülményei azonosak a hagyományos fagyasztva-szárítási eljárásoknál alkalmazott körülményekkel, és a találmány szerinti eljárás vonatkozásában nincs semmiféle konkrét megkötés ezért.

Nincs arra szükség, hogy a találmány értelmében megfagyasztott összes folyadék oldat legyen, és egy vagy több (de nem az összes) tiszta oldószer (általában és előnyösen víz) lehet. Ha oldott komponens egyáltalán nem tartalmazó tiszta vizet fagyasztunk meg rétegeképzés céljából, és ezután adagoljuk hozzá a kívánt komponens tartalmazó oldatot, majd megfagyasztjuk és szárítjuk, akkor meglepő módon a szárítási sebesség ilyenkor növelhető meg leginkább.

Oldószerként használhatunk egy szerves oldószert is. Egy szerves oldószer használata különösen célszerű, ha a fagyasztva-szárítás ideje alatt az alkalmazott hatóanyag kristályosítása kívánatos. Bármely, a hatóanyagra káros hatást ki nem fejtő oldószert használhatunk, ha a hatóanyag képes ebben az oldószerben a fagyasztva-szárítás során kristályosodni. Példaképpen megemlíthetjük az alkoholokat, ketonokat vagy a nitrileket. Az alkalmazott szerves oldószer koncentrációja nem lényeges, de kisebb kell legyen annál a koncentrációnál, amelyet akkor használunk, ha az oldószert csak vízzel keverünk és a keveréket fagyasztva-szárítjuk.

A primer és a szekunder szárítási lépéseket követően a fagyasztva-szárított termék egyértelműen mutatja kettő vagy több elkülönült réteg jelenlétét.

Általában elmondható, hogy a találmány szerinti eljárással előállított fagyasztva-szárított termékek megjelenése jó.

A találmány szerinti eljárást a következő példákkal kívánjuk közelebbről megvilágítani.

1. példa

Csak nehezen szárítható hatóanyagot tartalmazó fagyasztva-szárított gyógyszerkészítmény előállítása

1

HU 204 993 B

2

-36 °C nagyságú eutektikus ponttal bíró N-benzoil-béta-alanin (egy segédanyag) 10 vegyes%-os koncentrációban tartalmazó vizes oldatból 5 ml-t bemérünk 20 ml térfogatú fiolába, majd fagyasztókamrában -40 °C-on 60 percen át fagyasztjuk alsó réteg kialakítása céljából. Ettől függetlenül (5R,6S,8R)-2-[(3S)-1-acetimidóil-pirrolidin-3-il-tio]-6-(1-hidroxietil)-2-karbanem-3-karbonsavat (antibiotikus hatású anyag) 10 vegyes%-os koncentrációban tartalmazó vizes oldatból 5 ml-t 5 °C-ra lehűtünk, majd az így lehűtött oldatot hozzáadjuk az N-benzoil-béta-alanin előzőekben ismertetett módon elkészített fagyasztott rétegéhez. Rögtön ezután a fiolát fagyasztva-száritó berendezésbe helyezzük el, majd újfagyasztjuk megfelelően -40 °C-on 60 percen át ahhoz, hogy kétrétegű fagyasztott terméket kapjunk. A hőmérsékletet ezután 3 óra leforgása alatt 10 °C-ra emeljük, és a primer szárítást 10 °C-on 24 órán át végezzük. Ezt követően a hőmérsékletet 3 óra leforgása alatt 50 °C-ra emeljük, és a szekunder szárítást 50 °C-on 10 órán át végezzük. A kapott fagyasztva-száritott készítmény jó megjelenésű.

Ugyanakkor kontrollként N-benzoil-béta-alanin 10 vegyes%-os vizes oldatából 5 ml-t és (5R,6S,8R)-2-[(3S)-1-acetimidóil-pirrolidin-3-il-tio]-6-(1-hidroxietil)-2-karbanem-3-karbonsav 10 vegyes%-os vizes oldatából 5 ml-t összeöntünk, majd az így kapott 10 ml térfogatú elegyet 20 ml térfogatú fiolába töltjük. A keveréket ezután fagyasztva-száritó berendezésben -40 °C-on 60 percen át fagyasztjuk, majd a hőmérsékletet 3 óra leforgása alatt 10 °C-ra emeljük, és a primer szárítást 10 °C-on végezzük. A szárítás teljessé tételéhez azonban 64 órára van szükség. Ezt követően a hőmérsékletet 3 óra leforgása alatt 50 °C-ra emeljük, majd 10 órán át ezen a hőmérsékleten szekunder szárítást végzünk. Így sem lehetséges azonban jó külső fagyasztva-száritott termék előállítása.

Ezeket a készítményeket és por alakú megosztott terméket (amelyet a két komponens egyszerű keverése útján készítenek el) összehasonlító kiértékelésnek vetjük alá. A kapott eredményeket az 1. táblázatban adjuk meg.

1. táblázat

	Fagyasztva-száritás		Stabilitás
	Szükséges idő	A száritott termék külleme	(hatóanyag maradvány %-ban 40 °C-on 6 hónapon át végzett hőkezelés után)
kétrétegű fagyasztva-száritott termék	40 óra	jó	97%
Keverés utáni fagyasztva-száritott termék (kontroll)	80 óra	szirupszerű a fenéken	93%
Porszerű megosztott termék (kontroll)	-	-	88%

Miként az 1. táblázatból látható, a találmány szerinti eljárással előállított, kétrétegű termék esetében a fagyasztva-száritáshoz szükséges idő, a megszáritott termék külleme és az időbeli stabilitás (a hatóanyag visszamaradt százalékos mennyisége) lényegesen jobb, mint a keverési eljárással kapott termék (kontroll) megfelelő értékei. Ugyanakkor a találmány szerinti eljárással előállított termék időbeli stabilitása is lényegesen jobb, mint a porszerű megosztott terméké (kontroll).

2. példa

Keverékben gyenge stabilitást mutató hatóanyagot tartalmazó készítmény előállítása.

30 ml térfogatú fiolába betöltünk S-adenozil-L-metionin-szulfát-tiozilát (ez a hatóanyag, amelynek trivialis és a következőkben használt neve „ademethionine”, és amelynek az eutektikus pontja -35 °C) 30 vegyes%-os vizes oldatából 10 ml-t, majd fagyasztókamrában -40 °C-on 60 percen át fagyasztást végzünk alsó réteg kialakítása céljából. Egyidejűleg külön 10 ml 0,18 mólus vizes nátrium-monohidrogén-foszfát-oldatot 5 °C-ra lehűtünk, majd hozzáadjuk az ademethionine megfagyott rétegéhez, és ezután azonnal a fagyasztókamrában -40 °C-on 60 percen át fagyasztást végzünk kétrétegű fagyasztott termék előállítás céljából. A fiolát ezután fagyasztva-száritó berendezésben helyezzük el, majd 10 °C-on 48 órán át primer szárítást és 40 °C-on 10 órán át szekunder szárítást végzünk. Az így kapott fagyasztva-száritott termék jó megjelenésű.

Másrészt kontrollként az ademethionine 30 vegyes%-os vizes oldatából 10 ml-t és 10 ml 0,18 mólus vizes nátrium-monohidrogén-foszfát-oldatot kombinálunk egymással, majd az így kapott 20 ml folyadékot 30 ml-es fiolába töltjük és -40 °C-on fagyasztva-száritó berendezésben fagyasztást végzünk, ezt követően pedig az előzőekben ismertetett körülmények között szárítást. A kapott eredményeket a 2. táblázatban adjuk meg.

2. táblázat

	Kétrétegű fagyasztva-száritott termék	Keverés utáni fagyasztva-száritott termék (kontroll)
A felhasznált folyadék pH-értéke	felső fázis 8,6 alsó fázis 0,7	4,0
Száritott termék-ből készült oldat pH-értéke	4,0	4,0
Fagyasztva-száritáshoz szükséges idő	60 óra	60 óra
Száritott termék külleme	jó	gyenge
Hatóanyag százalékos visszamaradt mennyisége	98%	5%

1

HU 204 993 B

2

Miként a 2. táblázatból látható, a találmány szerinti eljárással előállított, kétrétegű termék külleme és időbeli stabilitása (a hatóanyag visszamaradt százalékos mennyisége) lényegesen jobb, mint a keverés utáni fagyasztva-szártással előállított kontrolltermék megfelelő értékei.

3. példa

Nátriumsó formájában gyenge stabilitású hatóanyagot tartalmazó termék előállítása

10 ml térfogatú fiolába betöltünk L-aszkorbinsav 10 vegyes%-os vizes oldatából 2 ml-t, majd -40 °C-on 60 percen át fagyaszókamrában fagyasztást végzünk alsó réteg kialakítása céljából. Egyidejűleg külön 2 ml 4,8 vegyes%-os vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldatot 5 °C-ra lehűtünk, majd a hideg oldatot hozzáadjuk az aszkorbinsav-oldat megfagyott rétegéhez és -40 °C-on fagyasztást végzünk fagyasztva-szártó berendezésben kettes rétegű fagyasztott terméket kapva. A fiolát ezután 10 °C-on 24 órán át primer szárításnak, majd 40 °C-on 5 órán át szekunder szárításnak vetjük alá. Ennek eredményeképpen jó küllemű fagyasztva-szártott terméket kapunk.

Ugyanakkor kontrollként 2 ml 10 vegyes%-os vizes L-aszkorbinsav-oldatot és 2 ml 4,8 vegyes%-os vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldatot kombinálunk, majd a kapott 4 ml folyadékot 10 ml térfogatú fiolába töltjük, fagyasztva-szártó berendezésben -40 °C-on fagyasztást végzünk, és ezt követően az előző bekezdésben ismertetett módon szárítást hajtunk végre.

Az így kapott készítményeket és egyszerűen nátrium-aszkorbátot tartalmazó porszerű megosztott terméket összehasonlító kiértékelésnek vetjük alá. Az egyes termékeket a következőképpen azonosítjuk:

- a 1. termék a találmány szerinti eljárással előállított, kétrétegű fagyasztva-szártott termék;
- a 2. termék a keveréssel kapott oldat fagyasztva-szártása útján kapott termék (kontroll); és
- a 3. termék nátrium-aszkorbátot tartalmazó porszerű megosztott termék (kontroll).

3. táblázat

Termék	1	2	3
A felhasznált folyadék pH-értéke	felső fázis 9,8 alsó fázis 3,6	7,5	-
Szártott termékkel készült oldat pH-értéke	7,5	7,5	7,5
Fagyasztva-szártáshoz szükséges idő	30 óra	30 óra	-
Szártott termék külleme	jó	enyhén elszíneződött, sárga	jó

Termék	1	2	3
Hatóanyag százalékos visszamaradt mennyisége	98%	90%	88%
40 °C-on 6 hónapra át való hőkezelés utáni küllem	jó	elszíneződött, sárga	elszíneződött, sárga

Miként a 3. táblázatból látható, a találmány szerinti eljárással előállított, kétrétegű fagyasztva-szártott terméknek mind a külleme, mind az időbeli stabilitása (a hatóanyag külleme és visszamaradt %-os mennyisége) lényegesen jobb, mint a megfelelő keverékből fagyasztva-szártással kapott termék (kontroll) megfelelő értékei. Ugyanakkor a találmány szerinti termék ugyanezen paraméterei lényegesen jobb, mint a kontrollként vizsgált porszerű megosztott termék megfelelő értékei. A nátrium-aszkorbátnak önmagában ismert módon gyenge a stabilitása.

4. példa

Háromrétegű termékek előállítása

Ebben a példában úgynevezett multivitamin-készítményt állítunk elő, amely olyan vitaminokat tartalmaz, melyeket normál körülmények között egymással összeférhetetlennek tartanak, amelyek azonban a találmány szerinti eljárással előállított, többrétegű termékben egymással összeférhetők.

Ezek közül a rétegek közül az első a 4. táblázatban látható 1. oldatból képezzük. Közelebbről retinol-palmitát, kolekalciferol, tokoferol-acetát és menatetrenon előre meghatározott mennyiségeihez a Nikko Chemicals Co. Ltd. japán cég által „HCO-60” márkanév alatt forgalmazott nemionos felületaktív anyagot (60 mól etilén-oxidot egy mól hidrogénezett törökvörös olajra vonatkoztatva tartalmazó, 14,1 HLB-értékű polietoxilált hidrogénezett törökvörös olaj) adunk, hogy a desztillált víz hordozóanyagban szolubilizálódása következze be, majd ezután az így kapott elegyhez mammitot adunk és az utóbbit oldjuk, végül az össztérfogatot desztillált vízzel 50 ml-re beállítjuk.

A rétegek közül a következő az 5. táblázatban megadott összetételű 2. oldat. Közelebbről tiamin-hidroklorid, nátrium-riboflavin-foszfát, piridoxin-hidroklorid, cianokobalamin, nikotinamid, pantenol és biotin előre meghatározott mennyiségeit desztillált vízben feloldjuk, majd a kapott oldat pH-értékét 5,5 és 6,5 közé beállítjuk nátrium-hidrogén-karbonáttal, végül 50 ml-re beállítjuk az össztérfogatot desztillált víz segítségével.

A rétegek közül a harmadik a 6. táblázatban megadott összetételű 3. oldat. Közelebbről aszkorbinsav előre meghatározott mennyiségét desztillált vízben feloldjuk, majd a végtérfogatot 20 ml-re beállítjuk.

1

HU 204 993 B

2

4. táblázat

retinol-palmitát	50 000 nemzetközi egység
kolekalciferol	4 000 nemzetközi egység
tokiferol-acetát	50 mg
menatetreonon	40 mg
HCO-60 felületaktív anyag	2 000 mg
mannit	2 000 mg
deszillált víz	50 ml-hez szükséges mennyiség

A fenti táblázatban felsorolt komponensek közül az első négy lipofil, így a felületaktív anyagot ezeknek vízben való szolubilizálásához használjuk.

5. táblázat

tiamin-hidroklorid	50 mg
nátrium-riboflavin-foszfát	50 mg
piridoxin-hidroklorid	75 mg
folsav	4 mg
nikotinamid	600 mg
pantenol	50 mg
biotin	2 mg
deszillált víz	50 ml-hez szükséges mennyiség

A fenti táblázatban felsorolt komponensek valamennyien vízoldhatók.

6. táblázat

aszorbinsav	2000 mg
deszillált víz	20 ml

Az aszorbinsav-oldat optimális pH-értéke eltérő az 5. táblázatban felsorolt komponensek oldatának optimális pH-értékétől.

25 ml térfogatú fiolába bemérünk az 1. oldatból 5 ml-t, majd -40 °C-on 60 percen át fagyasztókamrában fagyasztást végzünk. Ezután az 1. oldat megfagyott rétegére a 2. oldatból 5 ml-t töltünk, majd a fagyasztókamrában -40 °C-on ismét fagyasztást végzünk. Végül a 3. oldatból 2 ml-t töltünk a 2. oldat megfagyott rétegére és ezután -40 °C-on a fagyasztókamrában fagyasztást végzünk, háromrétegű terméket kapva.

A fiolát ezután fagyasztva-száritó berendezésben helyezzük el, majd a primer szárítást 0 °C-on 30 órán át, és a szekunder szárítást 30 °C-on 10 órán át végezzük. Az így kapott fagyasztva-száritott termék megjelenése jó.

Egyidejűleg kontrollként a fiolába bemérünk összesen 12 ml oldatot (az 1. oldatból 5 ml, a 2. oldatból 5 ml és a 3. oldatból 2 ml elegyítése újján állítjuk elő), majd keverés után -40 °C-on fagyasztókamrában fagyasztást végzünk. Ezután a primer szárítást -30 °C-on

(-30 °C-nál magasabb hőmérsékleten lehetetlen volt szárítást végezni, minthogy a termék állapota szirup-szerűvé vált) 60 órán át, majd a szekunder szárítást 30 °C-on 10 órán át végezzük. A kapott eredményeket a 7. táblázatban adjuk meg.

7. táblázat

	Háromrétegű fagyasztva-száritott termék	Keverés utáni fagyasztva-száritott termék (kontroll)
A felhasznált folyadék pH-értéke	felső réteg 3,4 középső réteg 6,0 alsó réteg 6,0	5,8
Száritott termékből készült oldat pH-értéke	5,8	5,8
Fagyasztva-száritáshoz szükséges idő	45 óra	75 óra
Száritott termék külleme	jó	gyenge
Hatóanyag százalékos visszamaradt mennyisége	menatetreon 85% biotin 99% aszorbinsav 98%	82% 79% 80%
40 °C-on 6 hónap után való hőkezelés utáni küllem	jó	igen gyenge

Miként a 7. táblázatból látható, a találmány szerinti eljárással előállított, háromrétegű fagyasztva-száritott termék esetében a fagyasztva-száritáshoz szükséges idő, a száritott termék külleme és az időbeli stabilitás (küllem és a hatóanyag stabilitása) egyaránt lényegesen jobb, mint a keverés után fagyasztva-száritott termék (kontroll) megfelelő értékei.

5. példa

Tiszta vizet tartalmazó rétegű termék előállítása

Az 1. oldat egyszerűen deszillált víz. A 2. oldat összetételét a 8. táblázatban adjuk meg:

8. táblázat

retinol-palmitát	50 000 nemzetközi egység
kolekalciferol	4 000 nemzetközi egység
menatetreonon	40 mg
HCO-60 felületaktív anyag	2 000 mg
dextrán 40	500 mg
deszillált víz	50 ml-hez szükséges mennyiség

A 2. oldatot úgy állítjuk elő, hogy a retinol-palmitát, kolekalciferol és menatetreon említett mennyiségei

1

HU 204 993 B

2

hez hozzáadjuk az említett nemionos felületaktív anyagot a desztillált vízben való szolubilizálódás biztosítása céljából, majd a kapott oldatban feloldjuk a dextránt és végül az összterfogatot 50 ml-re beállítjuk desztillált víz adagolása útján.

20 ml térfogatú fiolába bemérünk 1. oldatként 2 ml desztillált vizet, majd fagyasztókamrában -40°C -on megfagyasztjuk az alsó réteg kialakítása céljából. Az 1. oldat megfagyott rétegére ezután a 2. oldatból 5 ml-t töltünk, majd fagyasztókamrában -40°C -on fagyasztást végzünk. A fiolát ezután fagyasztva-szártó berendezésben helyezzük el, majd a primer szárítást 0°C -on és a szekunder szárítást 30°C -on végezzük.

Egyidejűleg kontrollként a 8. táblázatban megadott összetételű oldatból 5 ml-t bemérünk egy 20 ml térfogatú fiolába, majd az utóbbit fagyasztva-szártó berendezésben helyezzük el és -40°C -on megfagyasztjuk, ezt követően pedig az előző bekezdésben ismertetett módon fagyasztva-szártást végzünk. A megfelelő lépések mindegyikéhez szükséges időket mérjük.

A kapott eredményeket a 9. táblázatban adjuk meg.

9. táblázat

	Fagyasztva szárítási idő	
	Primer fagyasztva-szártási idő (0°C)	Szekunder fagyasztva-szártási idő (30°C)
kétfélegű fagyasztva-szártott termék	24 óra	10 óra
keverés utáni fagyasztva-szártott termék (kontroll)	48 óra	10 óra

6. példa

Egyetlen tárolóedényes készítmény előállítására két tárolóedényes készítmény helyett

10 ml térfogatú fiolába bemérünk carboquone-t (rák elleni hatású hatóanyag) $400\text{ }\mu\text{g/ml}$ koncentrációban tartalmazó vizes oldatból 2,5 ml-t, majd -40°C -on fagyasztókamrában 60 percen át fagyasztást végzünk alsó réteg kialakítása céljából. Külön 1 ml 0,1 mólos vizes nátrium-monohidrogén-foszfát-oldatot (pH-értéke 2,7) lehűtünk, majd ráöntjük az említett megfagyott rétegre, és ezután -40°C -on fagyasztva-szártó berendezésben 60 percen át fagyasztást végzünk. Ezt követően a kétfélegű terméket 0°C -on 24 órán át primer szárításnak, majd 30°C -on 10 órán át szekunder szárításnak vetjük alá. Az így kapott fagyasztva-szártott termék külleme jó.

Egyidejűleg kontrollként 10 ml térfogatú fiolába bemérünk összesen 3,5 ml elegyet (az elegyet az előbb említett hatóanyagtartalmú oldatból 2,5 ml és 1 ml nátrium-monohidrogén-foszfát-oldat elegyítése útján kapjuk), majd az előzőekben ismertetett körülmények között fagyasztva-szártást végzünk.

Mindkét kapott készítmény esetén mérjük a carboquone mennyiségét. A kapott eredményeket a 10. táblázatban adjuk meg.

10. táblázat

	Carboquone-tartalom* (%)	Oldódás utáni pH
Kétfélegű fagyasztva-szártott termék	100	7,2
Keverés utáni fagyasztva-szártott termék (kontroll)	85	7,2

* százalékos vízszamaradi érték, fiolánként 2 mg mennyiségre vonatkoztatva

7. példa

10 ml-es kémcsőbe bemérünk 2 ml olyan vizes oldatot, amely 5 t% etanolt és 1 t% adenin-hidrokloridot tartalmaz, majd -40°C -on fagyasztókamrában 1 órán át fagyasztást végzünk, egy alsó réteget kapva. Külön műveletként 5 ml 0,18 mólos vizes nátrium-monohidrogén-foszfát-oldatot (pH 7,2) lehűtünk 5°C -ra, majd az említett megfagyasztott rétegre ráöntjük és azonnal -40°C -on fagyasztva-szártó berendezésben 60 percen át fagyasztásnak vetjük alá. A két réteg együttesét ezután elsődleges szárításnak vetjük alá 10°C -on 24 órán át, majd másodlagos szárításnak 30°C -on 10 órán át. A kapott fagyasztva-szártott készítmény adenin-tartalmú kristályos réteget tartalmaz.

Egyidejűleg kontrollkísérletként 10 ml-es kémcsőbe bemérünk 2 ml 1 t%-os vizes adenin-hidroklorid-oldatot, majd fagyasztókamrában -40°C -on azonnal megfagyasztjuk, egy alsó réteget kapva. Külön műveletként 5 ml 0,18 mólos vizes nátrium-monohidrogén-foszfát-oldatot 5°C -ra lehűtünk, majd ráöntjük az említett fagyasztott rétegre és -40°C -on fagyasztva-szártásnak vetjük alá fagyasztva-szártó berendezésben 1 órán át, két rétegből álló készítményt kapva. Ezt azután elsődleges szárításnak vetjük alá 24 órán át 10°C -on, majd másodlagos szárításnak 10 órán át 30°C -on. Az így kapott készítmény nem kristályos réteg formájában tartalmaz adenint.

A kapott eredményeket a 11. táblázatban adjuk meg.

11. táblázat

	Adenin-készítmény	Szártási idő	Stabilitás az idő múlásával *)
5% etanol felhasználásával kapott kétfélegű készítmény	kristályos	24 óra	99%
csak tiszta víz felhasználásával kapott kétfélegű készítmény	amorf	27 óra	97%

*) 40°C -on 12 héten át való tárolás után a hatóanyag %-os mennyisége

1

HU 204 993 B

2

A fentiekből nyilvánvaló, hogy a kristályosítás meg-
rövidítheti a fagyasztva-szárítás időtartamát és növel-
heti a stabilitást.

Miként a 10. táblázatból látható, a találmány szerinti
eljárással előállított, kétrétegű fagyasztva-szárított ter-
mék jóval előnyösebb, mint a keverés utáni fagyasztva-
szárított termék, azaz a kontrolltermék.

A szakirodalomból ismert, hogy a carboquone vizes
oldatai leginkább 7,0 és 7,4 közötti pH-értékeken stabi-
lak. Ha azonban a carboquone-t fagyasztva-szárítjuk 7,2
pH-értékű foszfát-pufferben, akkor a carboquone lebom-
lik a pH-értéken változása (7,2-ről 4,2-re) következtében,
amely a fagyasztás során jelentkezik (Williams, D. L.:
Biochem. J., 167, 563-600 [1977]). Megállapítható tehát,
hogy ugyanazon tartályban a fagyasztás lehetetlen. Így
tehát a szakirodalom szerint a carboquone-t önmagában
forgalmazták mint fagyasztva-szárított terméket, és eh-
hez külön adagolnak 7,2 pH-értékű foszfát-puffert.

Összefoglalóan megállapíthatjuk, hogy a találmány
szerinti eljárás a következő előnyökkel rendelkezik:

1. Nehezen fagyasztva-szárítható hatóanyagokból vi-
szonylag rövid idő alatt fagyasztva-szárított termé-
kek állíthatók elő.
2. Nehezen fagyasztva-szárítható hatóanyagokból jó
külső megjelenésű fagyasztva-szárított termékek
állíthatók elő.
3. Az időbeli stabilitás megnő, összehasonlítva kettő
vagy több fagyasztva-szárítható hatóanyag össze-
keverése után fagyasztva-szárított készítmények-
hez képest.
4. Két vagy több komponensek között jelentkező köl-
csönhatás következtében instabilis hatóanyagok is
stabil kombinált készítményekké alakíthatók.
5. Az olyan ismert készítmények, amelyeknél a fa-
gyasztva-szárított hatóanyagon kívül külön tartály-
ban elhelyezve az oldásukra szolgáló oldat, a talá-
lmány szerinti eljárással egyetlen tartályban forgal-
mazhatók.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás legfeljebb három rétegből álló fagyasztva-
szárított készítmény előállítására, *azzal jellemezve*,
hogy az első folyadékot megfagyasztjuk, a megfagyott
első folyadékhoz egy második folyadékot adunk és
azon megfagyasztjuk, a megfagyasztott első és a máso-
dik folyadékhoz adott esetben egy harmadik folyadé-
kot adunk, végül a megfagyott első és második és adott
esetben harmadik folyadékokat együttesen fagyasztva-
szárításnak vetjük alá, *mimellett* az első és a második
és adott esetben harmadik folyadékok közül legalább
az egyik gyógyhatású anyagot vagy anyagkombinációt
tartalmaz oldva vagy szuszpendálva.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*,
hogy az említett folyadékok mindegyikéként vizes kö-
zeget használunk.

3. A 2. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*,
hogy az említett első és második folyadékok közül az
egyikként vizet és másikként a gyógyhatású anyag
vagy készítmény vizes oldatát használjuk.

4. A 2. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*,
hogy mind első, mind második folyadékként fizioló-
giailag hatásos anyag vizes oldatát használjuk.

5. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*,
hogy a megfagyott első és második folyadékokhoz
adunk egy harmadik folyadékot, ezt a harmadik folya-
dékot is megfagyasztjuk, végül a megfagyott első, má-
sodik és harmadik folyadékot együttesen fagyasztva-
szárításnak vetjük alá,

6. Az 5. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*,
hogy az említett folyadékok mindegyikéként vizes kö-
zeget használunk.

7. A 6. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*,
hogy az első, második és harmadik folyadékok közül
egyikként vizet, míg a másik kettőként gyógyhatású
anyag vagy készítmény vizes oldatát használjuk.

8. A 6. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*,
hogy mind első, második és harmadik folyadékként
fiziológiailag aktív anyag vizes oldatát használjuk.

9. Az előző igénypontok bármelyike szerinti eljárás,
azzal jellemezve, hogy az első folyadékot -10°C és
 -50°C közötti hőmérsékleten fagyasztjuk meg.

10. A 9. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*,
hogy az első folyadékot -30°C és -50°C közötti hő-
mérsékleten fagyasztjuk meg.

11. A 10. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*,
hogy az első folyadékot -40°C -on fagyasztjuk meg.

12. Az előző igénypontok bármelyike szerinti eljá-
rás, *azzal jellemezve*, hogy az összes megfagyasztott
réteg összvastagságát legfeljebb 40 mm-re állítjuk be.

13. A 12. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*,
hogy az összes réteg vastagságát legalább 1 mm-re
állítjuk be.

14. A 13. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*,
hogy az összes réteg vastagságát legalább 2 mm-re
állítjuk be.

15. Az előző igénypontok bármelyike szerinti eljá-
rás, *azzal jellemezve*, hogy gyógyhatású anyagként egy
gyógyszerhatóanyagot használunk.

16. Az 1-14. igénypontok bármelyike szerinti eljá-
rás, *azzal jellemezve*, hogy gyógyhatású anyagként egy
vitamint használunk.

17. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*,
hogy egy első vizes folyadékot -10°C és -50°C kö-
zötti hőmérsékleten megfagyasztunk, a megfagyott el-
ső folyadékhoz annak megolvasztása nélkül egy máso-
dik vizes folyadékot adunk, és az utóbbit megfagyaszt-
juk, majd a megfagyott első és második folyadékokat
fagyasztva-szárításnak vetjük alá, *mimellett* az első és
a második folyadékok közül legalább az egyik gyógy-
hatású anyagot vagy készítményt tartalmaz oldva vagy
szuszpendálva.

18. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemez-
ve*, hogy egy első vizes folyadékot -10°C és -50°C
közötti hőmérsékleten megfagyasztunk, a megfagyott
első folyadékhoz annak megolvasztása nélkül egy
második vizes folyadékot adunk és az utóbbit -10°C
és -50°C között megfagyasztjuk, a megfagyott első
és második folyadékhoz azok megolvasztása nélkül
egy harmadik vizes folyadékot adunk és az utóbbit is

I

HU 204993 B

2

megfagyasztjuk, majd a megfagyott első, második és
harmadik folyadékokat együtt fagyasztva-száritásnak
vetjük alá, mimellett az első, második és harmadik

folyadékok közül legalább az egyik gyógyhatású
anyagot vagy készítményt tartalmaz oldva vagy
szuszpendálva.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☒ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.